

Редкий нежелательный эффект ко-тримоксазола

С.С. Постников¹, С.Ю. Семькин², М.Н. Костылева¹,
А.Н. Грацианская¹, П.А. Татаринов¹

¹ Кафедра клинической фармакологии
Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова

² Российская детская клиническая больница

Подробно обсуждаются фармакологические свойства ко-тримоксазола, возможные нежелательные эффекты. Описан случай наблюдения и лечения пациента 16 лет, больного смешанной формой муковисцидоза. Детально излагаются данные клинических, лабораторных и функциональных исследований, рентгенографии и УЗИ. Описан редкий нежелательный эффект в виде сильного тремора после приема бисептола (ко-тримоксазола) в ходе комплексной лекарственной терапии.

Ключевые слова: ко-тримоксазол, нежелательные эффекты, тремор, муковисцидоз.

Ко-тримоксазол — комбинированный антибактериальный препарат широкого спектра действия, содержащий два действующих вещества: **сульфаметоксазол** (производное сульфаниламида) и **триметоприм** (производное диамино-5-пиримидина) в соотношении 5 : 1. В основе механизма действия ко-тримоксазола лежит принцип “двойной мишени”: сульфаметоксазол ингибирует фермент дигидрофолатсинтетазу, а триметоприм — дигидрофолатредуктазу. В результате достигается полная блокада синтеза бактериями фолиевой кислоты, необходимой им для производства белка, и обеспечивается бактериостатический эффект. Выбор сульфаметоксазола в качестве компонента ко-тримоксазола вызван тем, что он имеет одинаковый с триметопримом период полувыведения.

Биодоступность ко-тримоксазола близка к 100%, а максимальные концентрации в плазме достигаются через 1–4 ч после приема препарата. Компоненты ко-тримоксазола быстро и широко распределяются в тканях и биологических жидкостях орга-

низма. Наиболее высокие концентрации определяются в легочной ткани и почках, а в бронхиальном секрете концентрация триметоприма в 2 раза превышает сывороточную. Метаболизм обоих компонентов происходит в печени: сульфаметоксазола — на 20–30%, триметоприма — на 15–20%.

Основным органом элиминации обоих составляющих являются почки (ими выводится около 80% каждого из веществ). Триметоприм элиминируется в основном в неизменном виде, причем его экскреция, в отличие от сульфаметоксазола, возрастает в кислой моче. В неизменном виде выводится с мочой лишь 15–30% сульфаметоксазола, а остальное количество — в виде ацетилированных метаболитов. Неметаболизированный сульфаметоксазол реабсорбируется в канальцах (на 50%), что обеспечивает продолжительность действия препарата. Следует отметить, что период полувыведения обоих компонентов короче у детей младше 8 лет и у больных муковисцидозом (у этих больных также возможны нарушения всасывания препарата).

Нежелательные эффекты (НЭ) ко-тримоксазола характерны для ингибиторов синтеза фолиевой кислоты, хотя считается,

Контактная информация: Постников Сергей Сергеевич, belouspharma@mtu-net.ru

что его НЭ обусловлены в первую очередь сульфонамидным компонентом (это в небольшой степени связано со значительно большей дозой сульфаметоксазола в составе комбинации). Прежде всего, надо отметить редкие (1 случай на 30–100 тыс. пациентов), но чрезвычайно опасные синдромы Лайелла и Стивенса–Джонсона, а также миелотоксические реакции (менее 3%). К числу транзиторных НЭ относятся реакции со стороны центральной нервной системы (менее 3%): головная боль, головокружение и такой, по-видимому, еще более редко встречающийся НЭ, как **тремор**. Мы наблюдали случай тремора при применении ко-тримоксазола (бисептола) у больного муковисцидозом.

Пациент Ч., 16 лет, поступил в отделение медицинской генетики 10.03.2008 г. для контрольного обследования и коррекции терапии в связи с усилением кашля и увеличением количества гнойной мокроты. Наблюдается в РДКБ с 1994 г. по поводу смешанной формы муковисцидоза.

Состояние при поступлении средней тяжести, отмечается гипотрофия (рост 158 см, масса тела 33 кг), деформация ногтевых фаланг по типу “барабанных палочек”, S-образное искривление позвоночника. Над легкими определяется коробочный перкуторный звук, дыхание жесткое, хрипов нет, частота дыхания 22 в 1 мин. Границы относительной тупости сердца несколько сужены, тоны сердца громкие, ритм правильный, частота сердечных сокращений 86 в 1 мин, артериальное давление 95/65 мм рт. ст. Живот обычной формы, мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под края реберной дуги, плотновато-эластичной консистенции, безболезненная. Селезенка не увеличена. Стул оформленный, 1–2 раза в сутки. Мочеиспускание в норме.

Результаты обследования

Общий анализ крови: гемоглобин 154 г/л, эритроциты $5,1 \times 10^{12}/л$, тромбоциты $244 \times 10^9/л$, лейкоциты $8,1 \times 10^9/л$, сегментоядерные 46%, эозинофилы 8%, лимфоциты 39%, моноциты 7%, СОЭ 3 мм/ч.

Биохимический анализ крови: общий белок и его фракции, глюкоза, мочевины, креатинин, триглицериды, билирубин, аминотрансферазы, щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа — в пределах возрастной нормы. Холестерин 2,9 ммоль/л (норма 3,6–5,8 ммоль/л).

Общий анализ мочи без воспалительных изменений, pH мочи 7,0.

Спирометрия: умеренное нарушение вентилиционной функции легких, снижение форсированной жизненной емкости легких до 76% от должной.

Электрокардиография: миграция водителя ритма вблизи синусового узла с частотой сердечных сокращений 70–98 в 1 мин, неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

Эхокардиография: снижение сократительной способности миокарда, пролапс митрального и трикуспидального клапанов с регургитацией 0–I степени. Дополнительная хорда в левом желудочке, повышение давления в легочной артерии.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: печень — уплотнены стенки сосудов и протоков. Желчный пузырь обычной формы, просвет шелковидный, с плотными компонентами желчи. Поджелудочная железа уменьшена в размерах, повышенной эхогенности.

Рентгенография органов грудной клетки: S-образное искривление грудного отдела позвоночника. Легочные поля гипервоздушны. В нижних отделах справа на фоне пониженной прозрачности имеется ячеистая перестройка бронхиального рисунка. Корни легких расширены, резко уплотнены. Тень сердца не изменена.

Посев мокроты: выделена *Burkholderia cerasia*, чувствительная к меропенему, цефтазидиму, цефепиму, ко-тримоксазолу.

Лекарственный анамнез отягощен: отмечалась сыпь при приеме никотиновой кислоты и де-нола; ангионевротический отек при использовании гентамицина и амикацина, коллапс при приеме дротаверина.

Пациенту было назначено следующее **лечение**: бисептол (ко-тримоксазол) 960 мг 2 раза в сутки, меропенем 1,0 г 3 раза в сутки внутривенно. Также был продолжен прием панкреатина, урсосана, лизиноприла, проводились ингаляции дорназы-альфа 2,5 мг/сут. В полном объеме это лечение больной стал получать с 11.03.08 г.

12.03.08 г. в 9 ч утра после окончания инфузии меропенема (4-й за 2 дня) больной принял 2 таблетки (960 мг) бисептола (3-я доза). Через 1 ч после этого пациент стал жаловаться на слабость, головную боль, затрудненное дыхание, неприятную дрожь брюшных мышц, отмечался крупноразмашистый тремор обеих кистей. Общее состояние не нарушалось, артериальное давление 100/70 мм рт. ст. Жалобы были расценены как НЭ бисептола, проведена внутривенная инфузия дексаметазона, и к 13 ч того же дня нежелательные явления были купированы. В последующие дни из антибактериальных препаратов применялся только меропенем, и вышеописанные явления не возобновлялись.

Мы считаем, что данный НЭ весьма вероятно связан с ко-тримоксазолом по следующим причинам:

- НЭ относится к уже известным;
- время приема препарата совпало с появлением НЭ;
- НЭ не возобновлялся после отмены препарата;
- введение дексаметазона ускорило обратное развитие НЭ.

Возможно, что наблюдавшийся НЭ в большей степени связан с сульфонамидным компонентом ко-тримоксазола — не

только потому, что содержание сульфаметоксазола в 5 раз больше, чем триметоприма, и обычно именно с сульфаметоксазолом связывают риск НЭ, но также и потому, что при кислой реакции мочи (как у нашего больного) экскреция триметоприма возрастает.

Говоря о факторах, предрасполагающих к развитию НЭ у данного пациента, надо отметить следующее. Прежде всего, это отягощенный лекарственный анамнез: наличие кожных и даже шоковых реакций свидетельствует о повышенном риске НЭ на последующие введения лекарственных препаратов. Однако больной в прошлом уже применял бисептол без нежелательных последствий, и поэтому развитие НЭ бисептола мы связываем со следующими обстоятельствами. Прежде всего, это результат неблагоприятного фармакокинетического взаимодействия на этапе выведения с меропенемом. Меропенем, обладая более коротким периодом полувыведения (1 ч), конкурирует за элиминацию в почках и замедляет ренальную экскрецию ко-тримоксазола, что ведет к его кумуляции в организме с повышением риска токсических явлений.

Этому же способствовала кислая реакция мочи у больного (рН 7,0). Сульфонамиды являются слабыми кислотами, и при кислой реакции мочи их реабсорбция возрастает (как и их ацетилированных метаболитов), что усиливает тканевой токсический эффект. Кроме того, хотя триметоприм и выводится в основном почками в неизменном виде, все же частично (на 15–20%) подвергается биотрансформации с образованием высокореактивных веществ типа эпоксидов, которые могут вызывать токсические эффекты.

Также нельзя исключить суммацию НЭ двух антибактериальных препаратов (фармакодинамическое взаимодействие): меропенем, как и ко-тримоксазол, способен вызывать НЭ в виде тремора.

Рекомендуемая литература

- Белюсов Ю.Б., Шатунов С.М. Антибактериальная химиотерапия. М., 2001. С. 241–255.
- Гусель В.А., Маркова И.В. Справочник педиатра по клинической фармакологии. Л.: Медицина, 1989. С. 239–241.
- Машковский М.Д. Лекарственные средства. 13-е изд. Харьков: Торсинг, 1997. Т. 2. С. 305–306.

- Ладейская Е.Н. Ко-тримоксазол (бисептол). М.: Медицина, 2003. 32 с.
- Регистр лекарственных средств России (РЛС). Доктор. Педиатрия. 2005. Вып. 8. С. 224–227.
- Страчунский Л.С., Белюсов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Смоленск, 2007. С. 63–65.

Rare Side Effect of Co-Trimoxazole

S.S. Postnikov, S.Yu. Semykin, M.N. Kostyleva, A.N. Gratsyanskaya, and P.A. Tatarinov

Pharmacological properties and possible side effects of co-trimoxazole are discussed. We present a case of follow-up and treatment of 16-year patient with mixed form of cystic fibrosis. Detailed data of clinical, laboratory and functional studies, along with roentgenographic and ultrasound examinations are presented. Severe tremor after co-trimoxazole as a part of complex treatment was considered a rare side effect.

Key words: co-trimoxazole, side effects, tremor, cystic fibrosis.



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Нервные болезни”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 80 руб., на один номер – 40 руб.

Подписной индекс 81610.



Открыта подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Новости кардиологии”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 80 руб., на один номер – 40 руб.

Подписной индекс 37211.